

Получение микрогелей на основе полисахаридов с использованием реакции Уги

Шулепов И.Д.,* Пономарев В.С., Миронов М.А.

Кафедра Технологии Органического Синтеза, Уральский Федеральный Университет, Мира 19, 620002, Екатеринбург, Российская Федерация.

Факс: +7 343 375 4135; тел: +7 343 375 4888; E-mail: m.a.mironov@ustu.ru

Получение биосовместимых наноразмерных частиц, способных переноситься током крови и нести в себе лекарственные вещества является актуальной задачей. В данной работе показан метод получения химически сшитых микрогелей на основе природного полисахарида пектина. В качестве реакции сшивки использовалась реакция Уги, результатом которой является образование относительно устойчивых к гидролизу амидных связей. Также обнаружены зависимости между степенью замещения, концентрацией исходного полимера и используемыми в реакции сшивки аминами и размером частиц.

Введение

Наночастицы, полученные с использованием природных материалов (липосомы, нанокристаллы, микрогели), в настоящее время привлекают повышенное внимание исследователей, работающих в области медицинской химии. Благодаря малым размерам и хорошей биосовместимости подобные нанообъекты могут свободно переноситься в токе крови и обеспечивать адресную доставку лекарственных веществ и диагностических реагентов. Эффективность данного подхода подтверждена успешными клиническими испытаниями и

запуском на рынок целого ряда новых лекарственных препаратов в липосомальной и нанокристаллической форме.¹

Результаты и обсуждение

Основной задачей данной работы являлась разработка метода получения химически-связанных микрогелей на основе природного пектина с размером частиц 200-400 нм. Для получения серии микрогелей была использована оригинальная методика, основанная на химической сшивке кластеров, образующихся в водном растворе пектиновой кислоты при добавлении органических аминов. В качестве реакции сшивки полимерных цепей была выбрана четырехкомпонентная конденсация Уги.

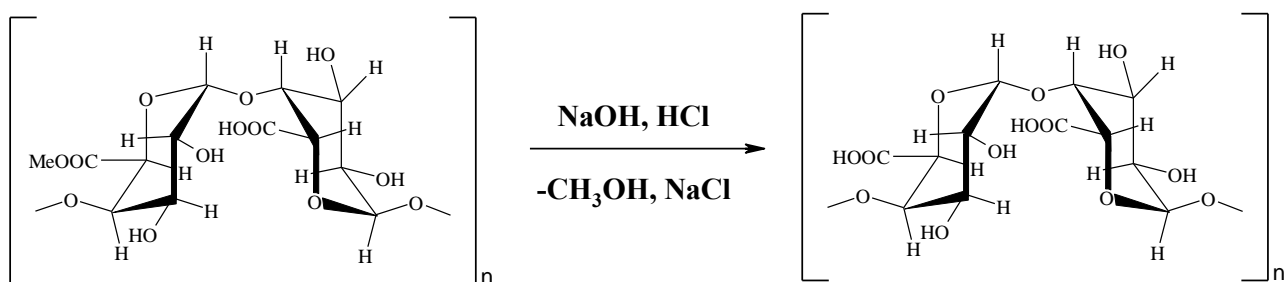


Схема 1 Получение пектиновой кислоты

Первым этапом данной работы было получение пектиновой кислоты и ее солей. В качестве исходного пектина был выбран яблочный пектин Классик АВ 902 немецкой фирмы Herbstreith&Fox со степенью этерификации 39%, средней молекулярной массой 49000 D и высокой степенью полидисперсности. Пектиновая кислота была получена нами кратковременной обработкой исходного пектина 0.1 М раствором щелочи при 40°C по известной методике (схема 1). Выход конечного продукта при этом составил 70-75%. После подкисления пектиновая кислота выпала в осадок и была отделена от маточного раствора методом центрифугирования. Полученная

таким образом пектиновая кислота была использована нами для получения коллоидных частиц. Ранее нами было показано, что пектиновая кислота легко растворяется в воде при добавлении щелочей, первичных и третичных аминов.

Следующим этапом работы стало непосредственно получение микрогелей. В серии экспериментов было установлено, что размер получающихся частиц зависит от концентрации (рис. 1) и от плотности сшивки (рис. 2), поэтому в дальнейшем химическая сшивка проводилась в растворах пектиновой кислоты с концентрацией 1-3,5 г/л, что так же позволяет избежать образования макрогеля и плотностью сшивки 5-35%. Путем изменения этих

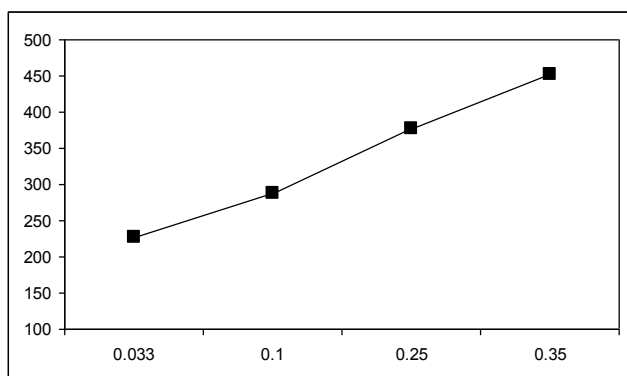


Рисунок 1 Зависимость между концентрацией пектиновой кислоты и размером частиц

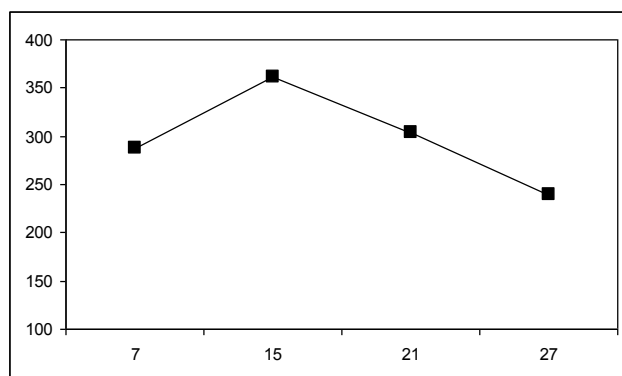
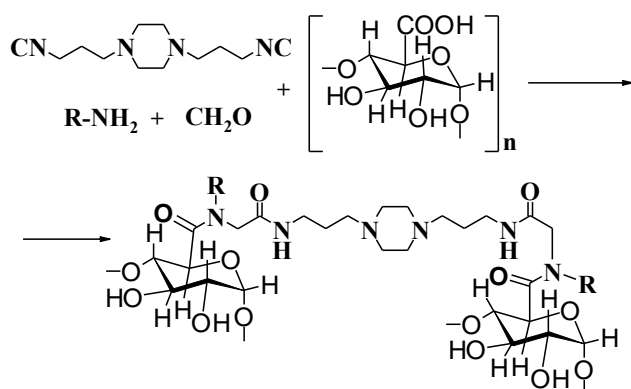


Рисунок 2 Зависимость между плотностью сшивки и размером частиц

Таблица 1 Средний размер и индекс полидисперности образцов микрогелей

R, амин	Средний размер (нм)	PDI
Фурфуриламмин	257	0.26
4-пиколиламмин	261	0.25
Бензиламмин	287	0.17
4-фторбензиламмин	407	0.16

показателей достаточно легко получать частицы заданного размера. Образование микрогелей происходило при добавлении небольшого избытка формальдегида к смешанным солям пектиновой кислоты с различными аминами (табл. 1) и 1,4-бис-(3-изоцианопропил)-пиперазином (схема 2).

**Схема 2** Образование химически сшитого микрогеля пектиновой кислоты по реакции Уги

Образование микрогеля в отличие от макрогеля невозможно зафиксировать визуально, или путем измерения вязкости раствора. Поэтому для доказательства прохождения реакции химической сшивки в данной работе использовалась спектроскопия ЯМР ^1H .

Сигналы пиранозного цикла пектиновой кислоты располагаются в области 3.60 – 5.20 м.д., в то время как ароматические сигналы аминов проявляются в области 6,50 – 8,00 м.д., а сигналы аминокпропилпиперазиновой группировки в области 1,60 – 3,40 м.д. (CH_2 в области 1.60-1.75 м.д., 3 группы NCH_2 в области 2.35-2.55 м.д. и CH_2NH в области 3.20-3.35).

Экспериментальная часть

Пектиновая кислота. Технический пектин массой 2 г растворяется в 200 мл 0,1 Н раствора едкой щелочи. Смесь выдерживается 80 минут при температуре 40°C, центрифугируется от осадка, к очищенному раствору добавляется раствор 0,3 Н соляной кислоты, выпадает осадок микрогеля, центрифугируется, промывается ацетоном, сушится на воздухе. Выход составляет 75%.

Сшитый микрогель со степенью замещения 30%. К 0.5 г 0.1% раствора пектиновой кислоты добавляется 0,20 г соды, затем 0.30 г 4-пиколиламина гидрохлорида, раствор

выдерживается 20 минут при перемешивании, затем добавляется 0.10 г 1,4-бис-(3-изоцианопропил)-пиперазина. Смесь перемешивается час, после чего добавляется 0.30 мл 40%-го формалина и смесь перемешивается еще 3 часа. По окончании выдержки добавляется 1,5 мл 36% HCl, выпадает гель, центрифугируется, промывается водой и ацетоном, сушится. Выход составляет 80%.

Строение продуктов реакций подтверждено с помощью ИК и ^1H ЯМР-спектроскопии, а размеры частиц

микрогеля были определены методом динамического светорассеяния.

Библиографический список

- 1 Шулепов И.Д., Пономарев В.С., Миронов М.А Проблемы теоретической и экспериментальной химии Екатеринбург: Издательство Уральского университета, **2012** С. 380-381.
- 2 B. Werner, H. Bu, H. A. Kjnicksen, S. Sande, B. Nystrom / Characterization of Gelation of Aqueous Pectin via the Ugi Multicomponent Condensation Reaction // Polymer Bulletin. **2006**. Т. 56. С. 579-589.